

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
am Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg

Ablationsverfahren bei Patienten mit Vorhofflimmern

Habilitationsschrift

Zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorgelegt von

Dr. med. Stephanie Fichtner

2018

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	3
Einleitende Zusammenfassung.....	4
Ablationsverfahren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern	4
Ablationsverfahren bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern.....	8
Lebensqualität und Spätrezidive nach Ablation von Vorhofflimmern	13
Komplikationen bei elektrophysiologischen Untersuchungen in Kombination mit Koronarangiographien.....	14
Zusammenfassung und Ausblick	16
Abkürzungsverzeichnis	17
Literaturverzeichnis	18
Danksagung	21

Vorwort

In der vorliegenden kumulativen Habilitationsschrift werden zunächst unterschiedliche Ablationsverfahren bei Patienten mit paroxysmale und persistierendem Vorhofflimmern beschrieben. Danach wird näher auf die Lebensqualität nach Ablation von Vorhofflimmern eingegangen. Zum Abschluss werden Komplikationen, die während einem kombinierten Eingriff einer elektrophysiologischen Untersuchung und einer Koronarangiographie auftreten, genauer erläutert.

Auf Grundlage von elf Originalarbeiten (sieben Erst- und vier Co-Autorenschaften) werden die Ergebnisse von mehreren prospektiven randomisierten Studien zu Ablationsverfahren bei Patienten mit Vorhofflimmern dargestellt. Methodische Einzelheiten, Resultate und Abbildungen der jeweiligen Arbeiten finden sich detailliert in den jeweiligen Originalarbeiten (siehe Anhang). Eine Auswahl von Abbildungen im Text soll zentrale Aussagen der Originalarbeiten erläutern und als Diskussionsgrundlage dienen.

Einleitende Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste Rhythmusstörung des älteren Menschen. Die Prävalenz beträgt 1% der Bevölkerung. Während die Prävalenz bei Erwachsenen unter 55 Jahren bei 0,1% liegt, steigt diese bei Patienten über 80 Jahren auf über 9% an. Vorhofflimmern führt zu einem fünffach erhöhten Schlaganfallrisiko; die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ist nahezu verdoppelt. Zudem ist die Lebensqualität von Patienten, die an Vorhofflimmern leiden, deutlich niedriger als bei gesunden Erwachsenen. Aufgrund der demographischen Veränderungen mit immer mehr älteren Menschen wird sich die Prävalenz in den nächsten 50 Jahren voraussichtlich um das 2,5-fache erhöhen. Dies unterstreicht die zunehmende Bedeutung der Prävention thromboembolischer Komplikationen sowie der medikamentösen und interventionellen Therapie (Go et al., 2001).

Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der interventionellen Therapie des Vorhofflimmerns und innerhalb dieser insbesondere in der Ablation von Vorhofflimmern. Die Ablation wird inzwischen bei Patienten mit symptomatischem paroxysmalem Vorhofflimmern nach erfolgloser antiarrhythmischer Medikation mit Erfolgsraten von 60-80% nach mehreren Prozeduren häufig angewendet. Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern sind die Erfolgsraten etwas schlechter und erreichen nach mehreren Prozeduren um die 60% (Camm et al., 2012).

Im Folgenden sollen daher die Auswirkungen neuer therapeutischer interventioneller Ablationsverfahren und deren Auswirkungen auf die Sinusrhythmusraten untersucht werden. Zusätzlich sollen die Auswirkungen der Ablation auf die Lebensqualität und die Rate an Spätrezidiven nach Ablation evaluiert werden. Schlussendlich soll die Komplikationsrate bei gemeinsam notwendigen Eingriffen wie der elektrophysiologischen Untersuchung und der Koronarangiographie untersucht werden.

Ablationsverfahren bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern

1998 beschrieben Haissaguerre und seine Mitarbeiter erstmalig elektrische Trigger in den Pulmonalvenen (PVI), welche Vorhofflimmern initiieren und aufrecht erhalten (Haissaguerre & Jaïs, 1998). Seitdem wurden die einzelnen Trigger in den Pulmonalvenen aufgesucht und durch Radiofrequenzablation verödet. Dies führte jedoch zu einer signifikanten Rate an Pulmonalvenenstenosen und häufigen Rezidiven, da nicht immer alle Trigger während der Ablation aktiv waren. Daher wurde die antrale zirkumferentielle Isolation aller Pulmonalvenen unabhängig von nachgewiesenen Triggern entwickelt und verwendet.

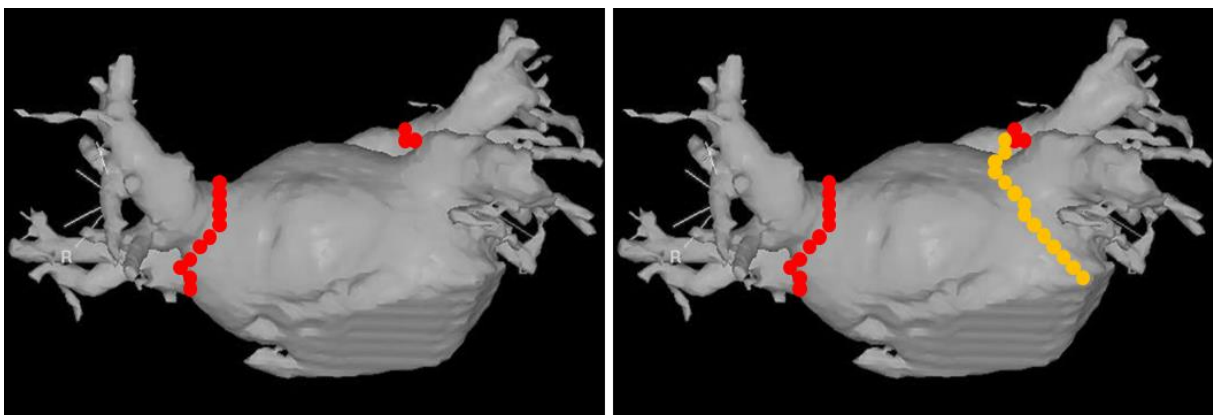
Allerdings können bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern bereits einzelne Trigger ausreichen, um Vorhofflimmern zu induzieren. Daher scheint es attraktiv, nur die aktiven Pulmonalvenen zu isolieren, um so proarrhythmische Effekte durch die Ablation zu verringern und die Untersuchungszeiten zu verkürzen. Hierfür haben wir eine prospektive randomisierte Studie bei 207 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern durchgeführt (Fichtner et al. 2013). Bei der ersten Gruppe wurden probatorisch bei allen Patienten alle Pulmonalvenen isoliert. Bei der zweiten Gruppe wurde zunächst durch Pacing-Manöver in allen Pulmonalvenen und ggf. Gabe von Orciprenalin versucht, Vorhofflimmern oder Ektopien in den Pulmonalvenen zu induzieren. Anschließend wurden nur Pulmonalvenen zirkumferentiell isoliert, welche ein arrhythmogenes Potential zeigten.



Programmierte Stimulation im Bereich der linken unteren Pulmonalvene (LIPV) mit S1 400ms und 1 Extrastimulus mit 150ms. Hierbei Induktion von Vorhofflimmern mit einer CL von 156ms in der LIPV, einer langsameren CL im Bereich der rechten unteren Pulmonalvene (RIPV), und einer noch langsameren CL (240ms) im Bereich des Koronarsinus (CS)

12 Monate nach Ablation zeigte sich kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen hinsichtlich der Rate an stabilem Sinusrhythmus (53% vs. 59%, $p = 0,51$); auch die Untersuchungszeiten waren trotz der aufwendigen Stimulationsmanöver in der zweiten Gruppe nicht signifikant unterschiedlich. In der ersten Gruppe konnte im Verlauf von 12 Monaten keine vermehrte proarrhythmische Wirkung im Vergleich zur zweiten Gruppe nachgewiesen werden, so dass die Ablation nur der arrhythmogenen Venen keinen Vorteil darstellt.

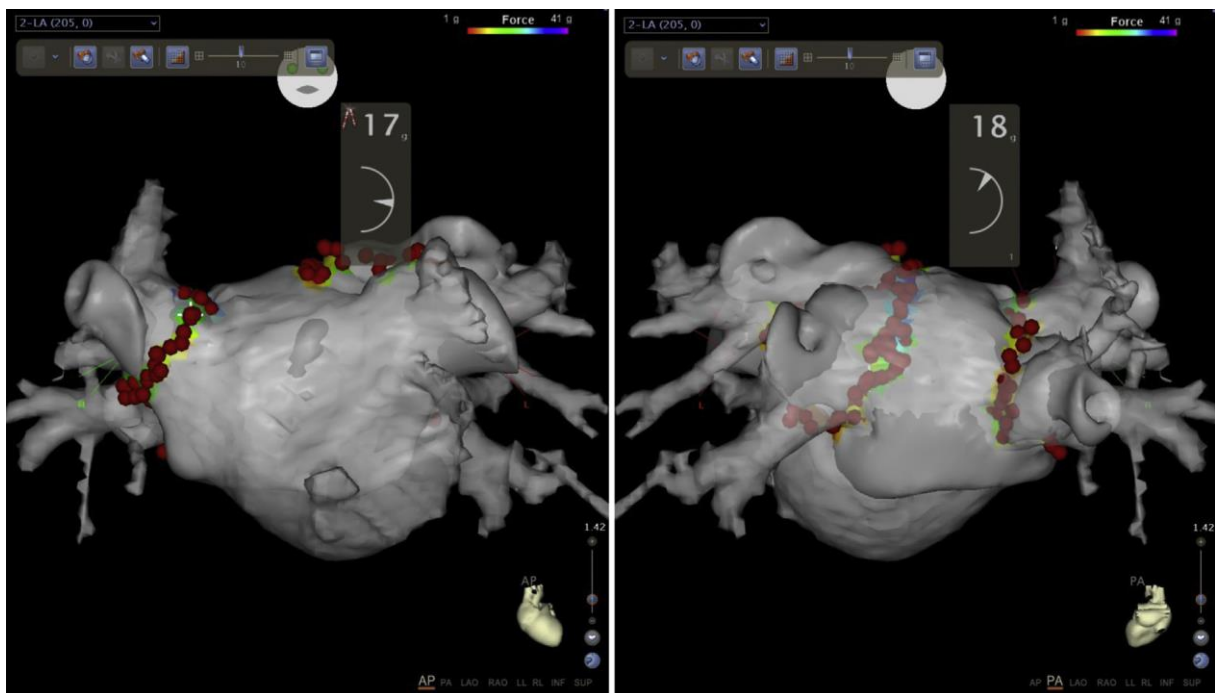
Nach aktueller Studienlage muss bei ca. 30% der Patienten nach Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern eine zweite Prozedur wegen eines Vorhofflimmer-Rezidivs durchgeführt werden. Hierbei ist bisher nicht sicher geklärt, ob das Rezidiv aufgrund von wieder leitenden Pulmonalvenen oder aufgrund eines Fortschreitens des atrialen Substrates verursacht ist. Um diese Fragestellung näher zu untersuchen haben wir zwei prospektive randomisierte Studien durchgeführt. Bei der ersten Studie (Deisenhofer et al., 2009) wurden 98 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern randomisiert; die erste Gruppe erhielt eine Pulmonalvenenisolation, bei der zweiten Gruppe wurde nach der Pulmonalvenenisolation versucht Vorhofflimmern zu induzieren. Wenn dies möglich war, wurde eine potentialorientierte Substratmodifikation (Ablation von complex fraktionierten atrialen Elektrokardiogrammen, CFAE) durchgeführt. Bei 30 von 50 Patienten in dieser Gruppe war nach der Pulmonalvenenisolation noch eine Induktion von Vorhofflimmern möglich, so dass hier eine CFAE-Ablation durchgeführt wurde. Drei Monate nach Ablation zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Rate an Sinusrhythmus zwischen beiden Gruppen (intention to treat). In der Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit induzierbarem Vorhofflimmern nach PVI und danach durchgeführter CFAE-Ablation eine höhere Rate an Sinusrhythmus erreicht werden konnte (89% versus 73%, $p = 0,003$). Bei der zweiten Studie wurden 77 Patienten eingeschlossen (Fichtner et al. 2015), bei welchen bereits eine Ablation mittels Pulmonalvenenisolation bei paroxysmalem Vorhofflimmern durchgeführt worden war, und die sich erneut wegen eines Rezidivs von paroxysmalem Vorhofflimmern vorgestellt haben. In der ersten Gruppe wurden alle wieder leitenden Pulmonalvenen reisoliert. In der zweiten Gruppe wurde zusätzlich zur Reisolation aller wieder leitenden Pulmonalvenen eine anteriore Linie vom Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene gezogen, um eine Substratmodifikation des linken Vorhofs zu erreichen.



In der ersten Gruppe wurden alle wieder leitenden Pulmonalvenen reisoliert. Bei der zweiten Gruppe wurde zusätzlich zur erneuten Pulmonalvenenisolation eine anteriore Linie vom Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene gezogen (gelbe Linie)

Während der Redo-Prozedur zeigte sich in beiden Gruppen bei mehr als 3 Pulmonalvenen ein Rezidiv der Leitungsfähigkeit. Im Verlauf von 12 Monaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (stabiler Sinusrhythmus ohne antiarrhythmische Medikation), so dass eine zusätzliche Substratmodifikation mittels einer anterioren Linie bei Patienten mit Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern nach initialer erfolgloser Pulmonalvenenisolation im untersuchten Kollektiv keinen zusätzlichen Nutzen darstellt.

Wie bereits oben erwähnt kommt es bei ca. 30% aller Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern nach Pulmonalvenenisolation zu einem Rezidiv. Bei den meisten Patienten kann beim Rezidiveingriff eine erneute Leitung zwischen linkem Vorhof und den Pulmonalvenen nachgewiesen werden. Um die Ablationslinien idealerweise dauerhaft beständig zu gestalten, wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Katheter entwickelt. Vor allem in die Entwicklung eines Anpressdruckkatheters wurden große Hoffnungen gesetzt, bei welchem der Kontakt zwischen Gewebe und Katheterspitze gemessen und in Gramm wiedergegeben wird. Hierdurch kann ein zu starker Anpressdruck, welcher zu vermehrten Komplikationen führen kann, und zusätzlich ein zu leichter Anpressdruck, der zu insuffizienten Ablationspunkten führt, vermieden werden. Initiale Studien konnten eine verbesserte Effektivität hinsichtlich der akuten Pulmonalvenenisolation zeigen, wenn ein Anpressdruck von über 10g erreicht wurde. Im Langzeitverlauf konnte bisher jedoch keine höhere Rate an Sinusrhythmus im Vergleich zu einem konventionellen Ablationskatheter erreicht werden (Reddy et al., 2015).

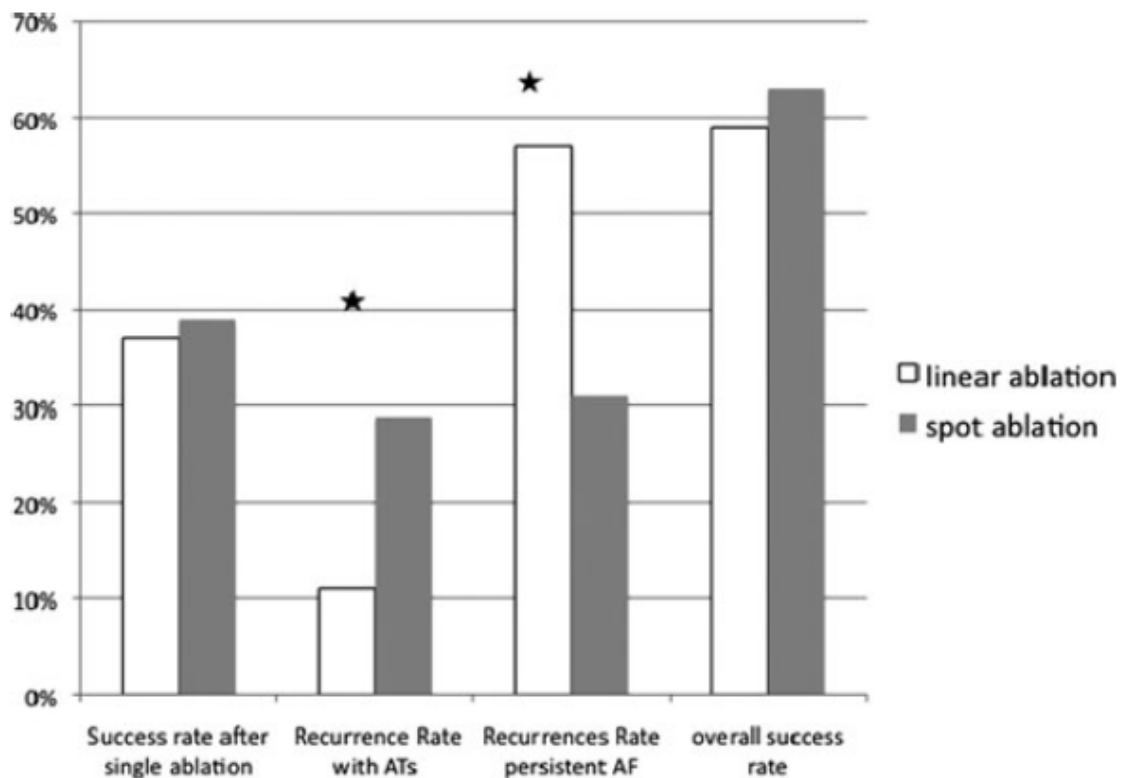


Anteriore und posteriore Sicht auf den linken Vorhof. Alle Pulmonalvenen wurden mittels eines Anpressdruck-Katheters zirkumferentiell isoliert (rote Punkte). Der Anpressdruck ist farblich kodiert (grün-blau = guter Anpressdruck, rot = schlechter Anpressdruck)

Eine weitere Katheterentwicklung stellt der Surround-Flow-Katheter dar, bei welchem durch eine verbesserte Kühlung der gesamten Katheterspitze eine größere und tiefere Ablationsläsion erreicht werden soll. In einer kleineren randomisierten Studie konnte gezeigt werden, dass die akute Rate an isolierten Pulmonalvenen mit dem Surround-Flow-Katheter über der eines herkömmlichen Katheter lag (Bertaglia et al., 2013). Wir haben in einer weiteren Studie diese zwei neuen Katheterformen verglichen (Fichtner et al. 2015); hierbei konnte jedoch kein Unterschied hinsichtlich Untersuchungszeiten, Rate an akuten Pulmonalvenenisolationen, Rate an Komplikationen und Rate an Sinusrhythmus nach 6 Monaten nachgewiesen werden. In diesem Bereich sind weitere Studien zur Beurteilung der Effektivität der neuen Katheter notwendig.

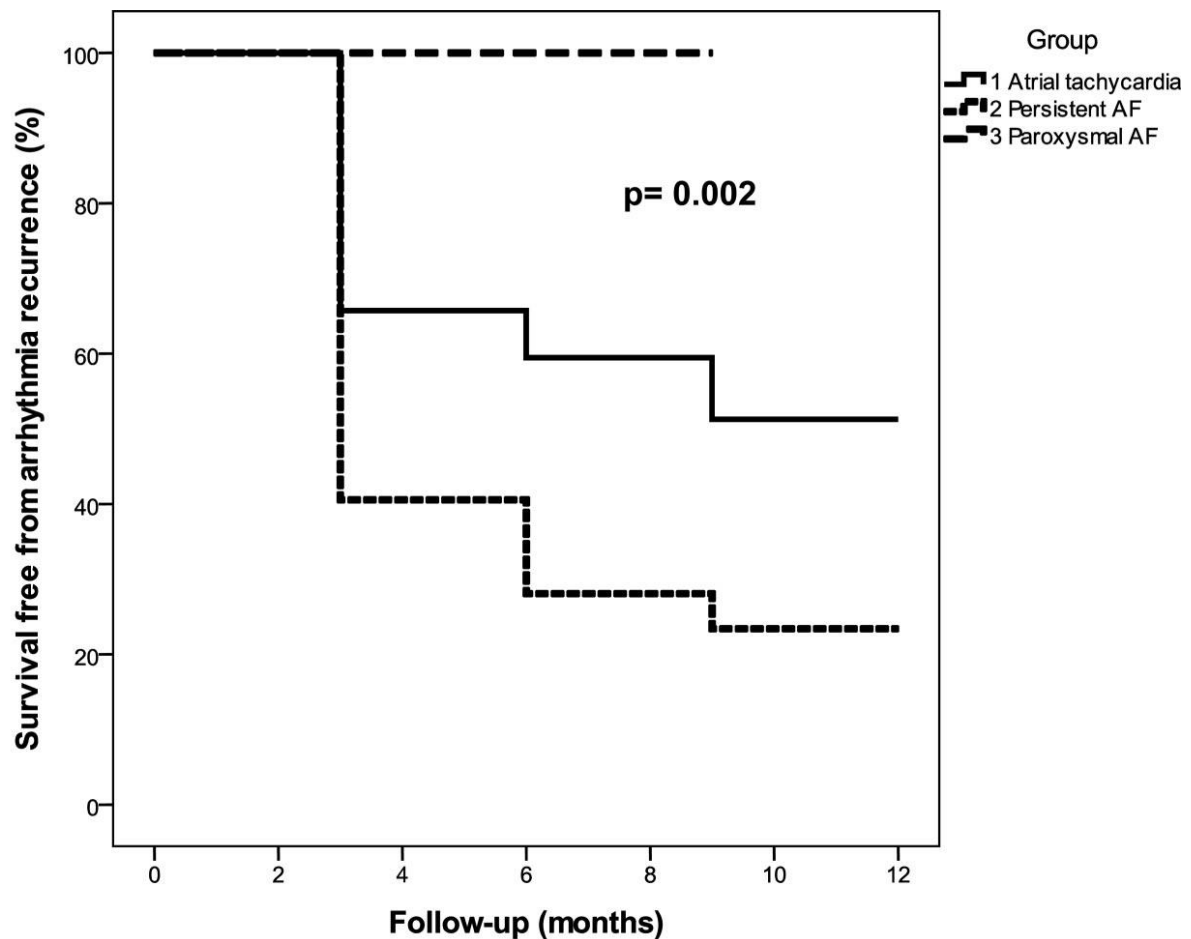
Ablationsverfahren bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern

Bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern scheinen nicht nur Trigger in den Pulmonalvenen, sondern auch ein verändertes Substrat in beiden Vorhöfen die Ursache des Vorhofflimmerns darzustellen. Mit den bisherigen Ablationsverfahren gelingt es nach mehreren Ablationen meist nicht, eine anhaltende Erfolgsrate von mehr als 60% zu erreichen. In älteren Metaanalysen konnte gezeigt werden, dass die reine Pulmonalvenenisolation der Pulmonalvenenisolation inklusive Substratmodifikation mittels linksatrialer Linien und/oder Defragmentierung unterlegen ist (Hayward et al., 2011). Um dies weiter zu untersuchen haben wir eine prospektive randomisierte Studie durchgeführt (Estner et al., 2011). Hierbei wurde bei der ersten Gruppe zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation eine lineare Ablation mittels linksatrialen Linien und bei der zweiten Gruppe zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation eine Defragmentierung beider Vorhöfe durchgeführt. Nach einem 12-monatigen Verlauf zeigte sich zwar kein Unterschied bezüglich der Rate an Sinusrhythmus in beiden Gruppen, jedoch handelte es sich bei den Rezidivarrhythmien in der Defragmentierungsgruppe vermehrt um atriale Tachykardien, während in der Liniengruppe vermehrt Vorhofflimmern auftrat.



Nach einer Prozedur war die Erfolgsrate in beiden Gruppen gleich, jedoch handelt es sich bei den Rezidivarrhythmien abhängig vom verwendeten Verfahren entweder um vermehrt atriale Tachykardien (in der Spot-Ablations-Gruppe (CFAE)) oder vermehrt um Vorhofflimmern (in der linearen Ablationsgruppe)

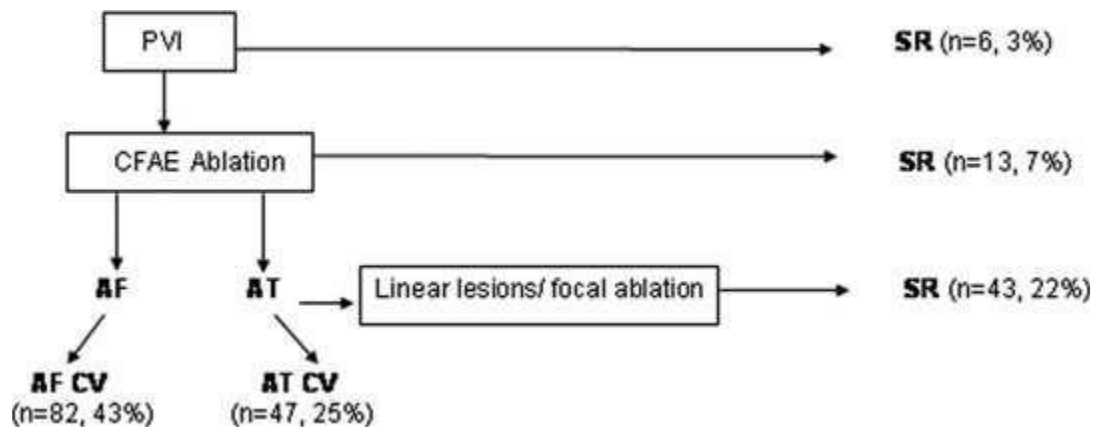
Basierend auf diesen Ergebnissen konnte in einer weiteren Untersuchung (Ammar et al., 2011) gezeigt werden, dass Patienten mit Rezidiv nach Pulmonalvenenisolation und Substratmodifikation (Defragmentierung oder lineare Ablation) bei persistierendem Vorhofflimmern abhängig von der Rezidivarrhythmie unterschiedliche Erfolgsraten nach Reablation aufwiesen. Stellten sich die Patienten mit atrialen Tachykardien vor, war die Erfolgsrate 9 Monate nach Reablation ohne antiarrhythmische Medikation 59%, bei Patienten mit erneutem persistierendem Vorhofflimmern 28% und bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern 100%.



No. of patients, entering the interval				
Group 1	36	22	18	9
Group 2	37	15	7	4
Group 3	5	5	3	0

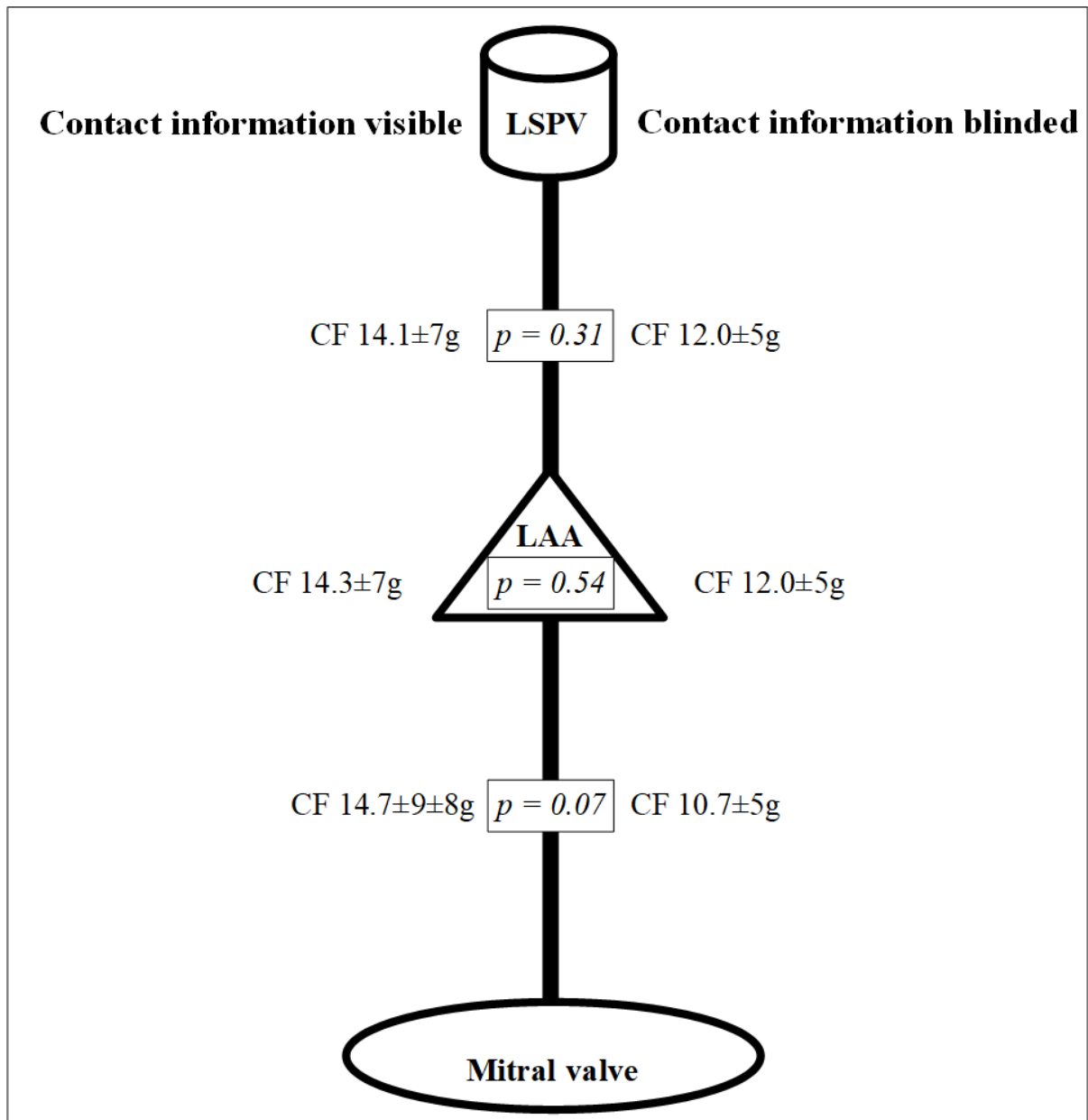
Ergebnisse nach Reablation je nach bestehender Arrhythmie. Die besten Ergebnisse konnten bei Rezidiv von paroxysmalem Vorhofflimmern erreicht werden; die schlechtesten Ergebnisse bei erneut aufgetretenem persistierendem Vorhofflimmern.

In einer zusätzlichen Studie (Ammar et al., 2013) konnte gezeigt werden, dass eine akute Termination von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus durch Pulmonalvenenisolation gefolgt von CFAE-Ablation und ggf. gefolgt von linearer Ablation (Stepwise Approach) zu einer deutlich höheren Rate an Sinusrhythmus (42%) nach 12 Monaten im Vergleich zur Kardioversion bei aufgetretenen atrialen Arrhythmien (13%) und zur Kardioversion bei weiter bestehendem Vorhofflimmern führt (25%, $p = 0,002$).



Rate an Sinusrhythmus, welche beim Stepwise Approach bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern erreichbar waren

Auch bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern und komplexen Ablationen stellt die hohe Rate an erneuter Leitungsfähigkeit der vormals isolierten Pulmonalvenen und der durchgeführten linksatrialen Linien ein Problem dar. Auch an dieser Stelle sollte daher ein möglicher Vorteil eines Anpressdruckkatheters untersucht werden. Hierfür haben wir in einer prospektiven randomisierten Studie bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern eine zirkumferentielle Isolation aller Pulmonalvenen mittels Anpressdruckkatheter durchgeführt und anschließend bei allen Patienten eine anteriore Linie vom Mitralklappenannulus zur linken oberen Pulmonalvene gezogen (Fichtner, et al. 2016). In der ersten Gruppe war der Anpressdruck während der Prozedur sichtbar, in der zweiten Gruppe war der Anpressdruck geblindet. Drei Monate nach Ablation wurde zusätzlich eine kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt, um die anteriore Linie zu beurteilen. Akut zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der notwendigen Radiofrequenzapplikationen und der Fluoroskopiedauer um einen bidirektionalen Block der Linien zu erreichen. Interessanterweise war der Anpressdruck auch in der verblindeten Gruppe nicht signifikant unterschiedlich zur sichtbaren Gruppe.



Anteriore Linie von der Mitralklappe zur linken oberen Pulmonalvene mit Ansicht des erzielten Anpressdruckes in der sichtbaren und geblindeten Gruppe unterteilt in verschiedene Segmente. In keinem Areal zeigte sich ein signifikanter Unterschied.

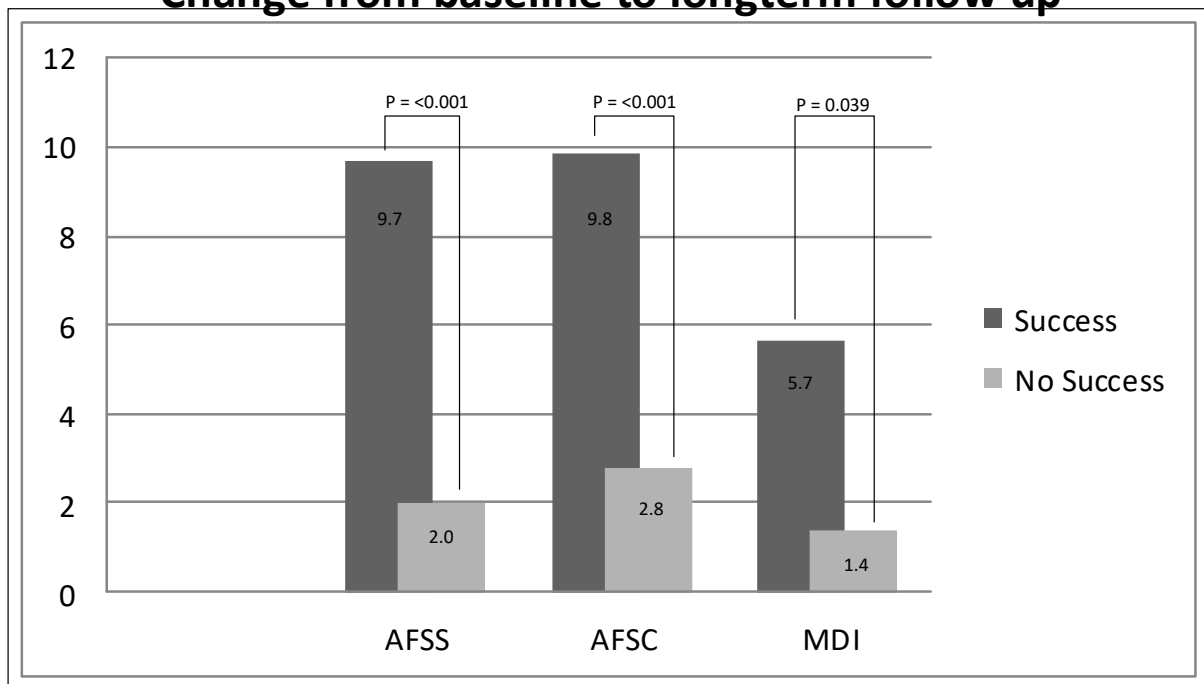
Zusätzlich zeigte sich nach 12 Monaten kein Unterschied bezüglich der Rate an Sinusrhythmus in beiden Gruppen. Im durchgeführten kardialen MRT zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Funktion des linken Vorhofs in beiden Gruppen. Zudem war es möglich, die anteriore Linie mittels Late enhancement zu visualisieren.

Lebensqualität und Spätrezidive nach Ablation von Vorhofflimmern

Ergebnisse von randomisierten Studien mit harten Endpunkten hinsichtlich Mortalität und Reduktion von Schlaganfällen nach Ablation im Vergleich zur frequenzkontrollierenden Therapie sind bisher kaum verfügbar. Bisher sind mehrere Studien publiziert, welche Ablation, meist bei Patienten nach erfolgloser antiarrhythmischer Therapie, mit einer reinen antiarrhythmischen Therapie verglichen haben; hier konnte gezeigt werden, dass durch die Ablation eine deutlich höhere Rate an stabilem Sinusrhythmus und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden kann (Bonanno et al. 2010).

Um die Verbesserung der verschiedenen Arten der Lebensqualität besser zu verstehen und die Dauer der Verbesserung der Lebensqualität zu untersuchen, haben wir eine prospektive Studie an 133 konsekutiven Patienten durchgeführt (Fichtner et al. 2012), welche vor Ablation, drei Monate nach Ablation und vier Jahre nach Ablation sieben unterschiedliche Fragebögen zur Lebensqualität ausgefüllt haben. Hierbei wurden zwei krankheitsspezifische Fragebögen und fünf unterschiedliche generische Fragebögen verwendet. Bei den krankheitsspezifischen Fragebögen handelte es sich um den AF-Severity Scale und die AF-Symptom Checklist; bei den generischen Fragebögen um den WHO-5-Well-Being Index, das Major-Depression Inventory, den Sleep-and-Vegetative-Disorder, den Vital-Exhaustion und den Illness-Intrusiveness Fragebogen. Bereits drei Monate nach Ablation kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Lebensqualität sowohl in den krankheitsspezifischen als auch den generischen Fragebögen ($p = <0,001$, $p = 0,007$) unabhängig vom Ablationserfolg. Die Ergebnisse waren auch nach vier Jahren nachweisbar. Patienten nach erfolgreicher Ablation zeigten im Langzeitverlauf eine weitere signifikante Verbesserung in beiden krankheitsspezifischen Fragebögen ($p < 0,001$) und im Major-Depression Inventory ($p = 0,039$) im Vergleich zu Patienten mit nicht erfolgreicher Ablation. Zusammenfassend verbessert sich die Lebensqualität bei Patienten nach Ablation im Langzeitverlauf signifikant unabhängig vom Ablationserfolg, wobei Patienten mit erfolgreicher Ablation eine signifikant höhere Verbesserung aufwiesen.

Change from baseline to longterm follow up



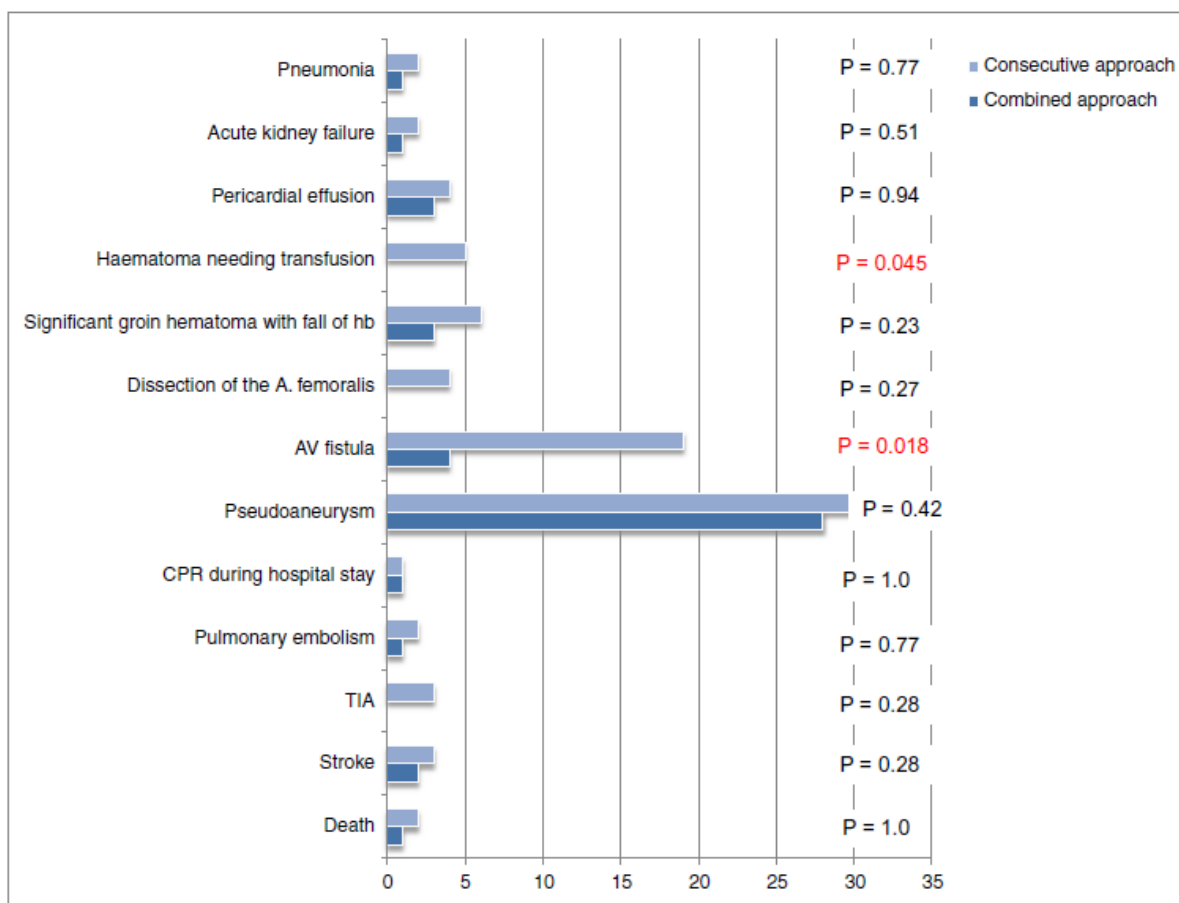
Deltaveränderung im AFSS, AFSC und MDI Fragebogen zwischen den Zeitpunkten vor Ablation und nach $4,3 \pm 0,5$ Jahren abhängig vom Ablationserfolg. In allen drei Fragebögen war die Verbesserung der Lebensqualität signifikant höher, wenn die Ablation erfolgreich war.

Nach erfolgreicher Ablation von Vorhofflimmern möchten viele Patienten gerne ihre Medikation und vor allem die orale Antikoagulation im Verlauf absetzen. Prospektive randomisierte Studien mit Endpunkten hinsichtlich Schlaganfallraten nach Absetzen der Antikoagulation nach erfolgreicher Ablation sind bisher leider nicht verfügbar. Zusätzlich scheinen einzelne Patienten auch nach initial erfolgreicher Ablation im Verlauf wieder Episoden von Vorhofflimmern zu entwickeln. Um dies weiter zu untersuchen haben wir bei 365 Patienten nach Ablation von paroxysmalem Vorhofflimmern im Langzeitverlauf nach Spätrezidiven gesucht (Fichtner et al. 2010). Bei 6,7% aller Patienten zeigte sich das erste Rezidiv erst nach im Mittel 41 Monaten nach initial erfolgreicher Ablation. Eine dann erneut durchgeführte Ablation zeigte im weiteren Verlauf eine stabile Rate an Sinusrhythmus in 71% der Patienten. Diese Studie unterstreicht die auch in den Leitlinien empfohlene Praxis, bei Patienten nach Ablation von Vorhofflimmern abhängig vom CHADS-VASC-Score die Antikoagulation fortzuführen (Camm et al., 2010).

Komplikationen bei elektrophysiologischen Untersuchungen in Kombination mit Koronarangiographien

Bei einigen Patienten besteht die Indikation zur Durchführung sowohl einer elektrophysiologischen Untersuchung als auch einer Koronarangiographie. Es besteht in diesen Fällen die Möglichkeit, beide

Prozeduren entweder getrennt voneinander oder kombiniert durchzuführen. Zur Untersuchung der besten Vorgehensweise wurde eine retrospektive Untersuchung aller Patienten, die im Zeitraum von 2000 bis 2010 eine elektrophysiologische Untersuchung und eine Koronarangiographie im Abstand von höchstens 2 Monaten erhalten haben, ausgewertet (Fichtner et al. 2017) . Primärer Endpunkt der Studie war die Rate an akuten unerwünschten Ereignissen. 1184 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Dabei wurde bei 492 Patienten eine gemeinsame Prozedur und bei 692 Patienten ein konsekutives Vorgehen durchgeführt. Obwohl die Patientengruppen signifikante Unterschiede in den Baseline-Charakteristika zeigten, war die Rate an akuten unerwünschten Ereignissen bezüglich schwerer Komplikationen in beiden Gruppen vergleichbar. Nur bei den Leistenkomplikationen konnte ein signifikanter Vorteil für ein gemeinsames Vorgehen hinsichtlich des Auftretens von AV-Fisteln und transfusionspflichtigen Leistenblutungen nachgewiesen werden. Auch nach Propensity-Matching konnte der Vorteil hinsichtlich der Leistenkomplikationen für ein gemeinsames Vorgehen bestätigt werden.



Aufgetretene unerwünschte Ereignisse. In hellblau Patienten mit konsekutiven Eingriffen, in dunkelblau Patienten mit kombiniertem Eingriff. Die Rate an schweren Hämatomen mit notwendiger Bluttransfusion und die Rate an AV-Fisteln waren in der Gruppe mit kombiniertem Eingriff signifikant reduziert. AV = arteriovenös, CPR = Reanimation, TIA = transitorische ischämische Attacke.

Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit mehrere Ablationsmethoden bei Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern hinsichtlich neuer Fragestellungen prospektiv randomisiert untersucht werden. Bei den meisten durchgeführten Studien führte eine Änderung des Ablationsregimes zusätzlich zur Pulmonalvenenisolation nicht zu einer Verbesserung der Rate an Sinusrhythmus. Daher bleiben die Raten an stabilem Sinusrhythmus nach Ablation, vor allem bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, weiterhin verbesserungswürdig. Nach den aktuellen Daten erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass durch die Veränderung der Ablationstechniken eine deutliche Verbesserung erreicht werden kann. Es scheint im Gegensatz dazu wichtiger zu sein, auf eine Verbesserung der Identifikation von Patienten hinzuarbeiten, die von einer Ablation profitieren würden. Zusätzlich scheint der Endpunkt stabiler Sinusrhythmus (kein Nachweis von Vorhofflimmern >30 Sekunden) zu streng gewählt. Wie gezeigt profitieren auch Patienten, die nicht 100% arrhythmiefrei sind deutlich in ihrer Lebensqualität. Studien, die Endpunkte wie Mortalität und Hospitalisierung nach Ablation untersuchen, werden aktuell durchgeführt.

Abkürzungsverzeichnis

AF			atrial fibrillation - Vorhofflimmern
CFAE			complex fraktionierte atriale Elektrokardiogramme
CHADS	Vasc	Score	Score zur Risikoeinschätzung des Schlaganfallrisikos bei Patienten mit Vorhofflimmern (C = congestive heart failure, H = hypertension, A = age > 75, D = diabetes, S = stroke, V = vascular disease, a = Age >65, sc = sex (weiblich))
MRT			Magnetresonanztomographie
PVI			Pulmonalvenenisolation

Literaturverzeichnis

- Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., **Fichtner, S.**, Wu, J., Zhu, P., ... Deisenhofer, I. (2011). Arrhythmia type after persistent atrial fibrillation ablation predicts success of the repeat procedure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(5), 609–614.
- Ammar, S., Hessling, G., Reents, T., Paulik, M., **Fichtner, S.**, Schön, P., ... Deisenhofer, I. (2013). Importance of sinus rhythm as endpoint of persistent atrial fibrillation ablation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 24(4), 388–395.
- Bertaglia, E., Fassini, G., Anselmino, M., Stabile, G., Grandinetti, G., Simone, A. D., ... Gaita, F. (2013). Comparison of ThermoCool((R)) Surround Flow Catheter Versus ThermoCool((R)) Catheter in Achieving Persistent Electrical Isolation of Pulmonary Veins: A Pilot Study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 24(3), 269–273.
- Bonanno, C., Paccanaro, M., La Vecchia, L., Ometto, R., & Fontanelli, A. (2010). Efficacy and safety of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of Cardiovascular Medicine (Hagerstown, Md.)*, 11(6), 408–418.
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y. H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., ... Rutten, F. H. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19), 2369–429.
- Camm, A. J., Lip, G. Y. H., De Caterina, R., Savelieva, I., Atar, D., Hohnloser, S. H., ... Kirchhof, P. (2012). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *European Heart Journal*, 33(21), 2719–47.
- Deisenhofer, I., Estner, H., Reents, T., **Fichtner, S.**, Bauer, A., Wu, J., ... Hessling, G. (2009). Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 20(5), 514–521.
- Estner, H. L., Hessling, G., Biegler, R., Schreieck, J., **Fichtner, S.**, Wu, J., ... Deisenhofer, I. (2011). Complex fractionated atrial electrogram or linear ablation in patients with persistent atrial fibrillation-a prospective randomized study. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 34(8), 939–948.
- Fichtner, S.** MD, Wakili, R, MD, Siebermair, J, MD, Sinner, M, MD, Wiktor, T, MSc, Olesch, L, MD, Rainer, S, MD and Estner, H. (2016). Bidirectional conduction block of left atrial anterior line in patients

- with left atrial ablation - reduction of RF time using contact Force Sensing Catheter in a prospective randomized study (Abstract). *Heart Rhythm*, P01-40.
- Fichtner, S.**, Czudnochowsky, U., Hessling, G., Reents, T., Estner, H., Wu, J., ... Deisenhofer, I. (2010). Very late relapse of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: Incidence and results of repeat ablation. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(10), 1258–1263.
- Fichtner, S.**, Deisenhofer, I., Kindschüller, S., Dzijan-Horn, M., Tzeis, S., Reents, T., ... Ladwig, K. H. (2012). Prospective assessment of short- and long-term quality of life after ablation for atrial fibrillation. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 23(2), 121–127.
- Fichtner, S.**, Estner, H. L., Dzijan-Horn, M., Herber, J., Rizas, K. D., Reents, T., ... Deisenhofer, I. (2017). Two in one is better than one plus one: comparison of adverse events between combining electrophysiological examination and coronary angiography versus performing them consecutively. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*, 50(3).
- Fichtner, S.**, Hessling, G., Ammar, S., Reents, T., Estner, H. L., Jilek, C., ... Deisenhofer, I. (2013). A prospective randomized study comparing isolation of the arrhythmogenic vein versus all veins in paroxysmal atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*, 36(7), 422–426.
- Fichtner, S.**, Reents, T., Ammar, S., Semmler, V., Kathan, S., Dillier, R., ... Deisenhofer, I. (2015). Pulmonary vein isolation using new technologies to improve ablation lesion formation: Initial results comparing enhanced catheter tip irrigation (Surround Flow®) with contact force measurement (Smarttouch®). *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*, 15(3), 152–157.
- Fichtner, S.**, Sparr, K., Reents, T., Ammar, S., Semmler, V., Dillier, R., ... Deisenhofer, I. (2015). Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation: is repeat pulmonary vein isolation enough? A prospective, randomized trial. *Europace*.
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(18), 2370–2375. <http://doi.org/10.1001/jama.285.18.2370>
- Haissaguerre, M., & Jaïs, P. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. ... *England Journal of ...*, 659–666. Retrieved from
- Hayward, R. M., Upadhyay, G. A., Mela, T., Ellinor, P. T., Barrett, C. D., Heist, E. K., ... Singh, J. P. (2011). Pulmonary vein isolation with complex fractionated atrial electrogram ablation for paroxysmal and nonparoxysmal atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm*, 8(7), 994–1000.
- Reddy, V. Y., Dukkipati, S. R., Neuzil, P., Natale, A., Albenque, J. P., Kautzner, J., ... Mansour, M. (2015).

Randomized, Controlled Trial of the Safety and Effectiveness of a Contact Force-Sensing Irrigated Catheter for Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results of the TactiCath Contact Force Ablation Catheter Study for Atrial Fibrillation (TOCCASTAR) S. *Circulation*, 132(10), 907–915.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Professor Massberg, Direktor der Medizinischen Klinik I und Poliklinik I des Klinikums der Universität München und Herrn Professor Schömig, Direktor der Klinik für Herz- und Kreislauferkrankungen am Deutschen Herzzentrum in München für die Möglichkeit und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeit bedanken.

Ein großer Dank geht außerdem besonders an Frau Professor Isabel Deisenhofer, die meine Begeisterung an der wissenschaftlichen und klinischen Elektrophysiologie an meinem ersten Arbeitstag im Deutschen Herzzentrum geweckt hat und mich über viele Jahre sowohl wissenschaftlich als auch klinisch stark unterstützt und motiviert hat.

Zusätzlich möchte ich mich bei Frau Professor Heidi Estner für ihre vielen guten Ideen und gemeinsame inspirierende Projekte bedanken, die am Herzzentrum begonnen haben und bis heute am Klinikum der Universität München weitergehen.

Auch Herrn Professor Kääb möchte ich an dieser Stelle für seine wertvolle wissenschaftliche Unterstützung danken. Er hat viele Kontakte hergestellt und meine Projekte inhaltlich verbessert. Zusätzlich hat er die Betreuung meiner Habilitation übernommen, als ich an die Medizinische Klinik I gewechselt bin.

Bei allen Arbeiten war immer ein Team notwendig, ohne das keines der Projekte erfolgreich beendet worden wäre. Hier gilt mein Dank unter anderem: Dr. Tilko Reents, PD Dr. Sonia Ammar, Prof. Christof Kolb, Prof. Gabriele Hessing, Dr. Verena Semmler, PD Dr. Clemens Jilek und Dr. Jinjin Wu vom Deutschen Herzzentrum. Zusätzlich Prof. Reza Wakili, PD Dr. Moritz Sinner, Dr. Johannes Siebermair, Dr. Korbinian Lackermair, Dr. Christoph Schuhmann, Dr. Lisa Riesinger, Dr. Ina Klier und Dr. Konstantinos Rizas von der Medizinischen Klinik I.

Zusätzlich möchte ich mich bei meinen Doktoranden bedanken, die viele der Projekte tatkräftig unterstützt haben: Michael Büchner, Korbinian Sparn, Ulrich Czudnochowsky, Judith Herber, Michaela Eva Kubieniec, Thomas Wiktor und Karolina Zeh.

Am Ende gilt mein ganz besonderer Dank meinem Mann Dr. Philip Mayer, der mich über viele Jahre unterstützt und motiviert hat. Mit viel Geduld hat er jede wissenschaftliche Veröffentlichung Korrektur gelesen und inhaltlich und vor allem sprachlich verbessert. Außerdem kam nie eine Beschwerde, wenn ich mal wieder spät am Abend nach Hause gekommen bin.

Vielen Dank!

Lebenslauf

Online nicht verfügbar